

図5. 輸血副作用発生におけるハインリッヒ法則の可能性

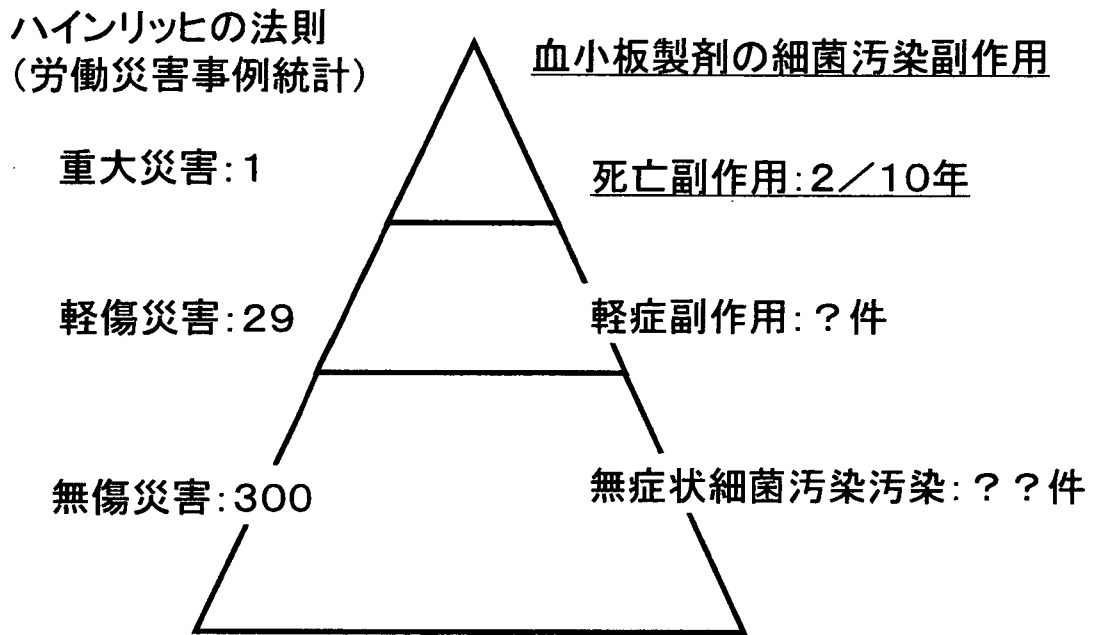


図6. 採血後細菌数が漸減する場合の生菌数と死菌数



厚生労働科学研究費補助金
医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業
ヘモビジランスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究
分担研究報告書

研究課題
輸血副作用の原因究明のための医療機関と血液センターとの協力体制
－欧米各国の協力体制との比較－

分担研究者 佐竹 正博 東京西赤十字血液センター 所長

研究要旨

最近4年間に全国の血液センターに報告された輸血副作用の数を都道府県別に集計した。各都道府県の人口10万人当たりの報告数で比較すると非常に地域差が大きいことがわかる。報告数の少ない地域では、県内の病院全体の体制、報告に関する手続きの周知、また血液センターのMR活動などに問題があるのではないかと推察される。次に、日本の輸血副作用報告の制度について検証した。厚生労働省への義務的報告は重症例に限られており、血液センターへの報告は主治医の判断に任されているため、軽微な副作用の集計がされないことが欠陥といえる。ここには、大部分の軽・中等度の発熱、アレルギー反応などが含まれ、副作用の全体像を把握するには不十分である。血液センターへの報告の様式は詳細に定められており、感染症、溶血性副作用、GVHD疑い、TRALIなどの場合、それぞれに必要な情報が漏れなく記載されるようになっている。

EUの輸血副作用報告制度については、EU(欧州委員会)が定めた輸血副作用緊急報告の書式を検討した。これらは、欧州各国で現実に実行されている基準などの主権を侵害しないよう、最低の基準として定められたもので、副作用の状況が一目でわかるようにきわめて簡明に整理されている。これを基本骨格として各国が独自にヘモビジランスの体制を構築している。それぞれに特徴はあるが、自発報告に任せている国と義務的な全例報告の体制をとっている国とがあった。

血液センターへの輸血副作用報告の推移

2004年から2007までに全国の血液センターに報告された輸血副作用の数を都道府県別に集計した(分担報告書:資料1)。2007年のデータでは、副作用のほとんどが非溶血性副作用(発熱、アレルギー反

応など)である。地域差も大きく、和歌山県、宮崎県では年間を通じてほとんど報告がない。また、鳥取、徳島、香川県でも10件に満たない。一方、報告数の多い都道府県は、東京、大阪、福岡、兵庫、愛知、神奈川、埼玉などの、大都会を抱

えるところである。当然、地域の人口の大きさに依存するので、各都道府県の人口10万人当たりの報告数で比較した（2006年データ）。ここにおいても、和歌山・宮崎の2県は特に頻度が低く、県内の病院全体の体制、報告に関する手続きの周知、また血液センターのMR活動などに問題があるのではないかと推察される。報告頻度の高いのは、山口、東京、広島、富山、福岡、福井、岡山の都県である。4年間での報告数の推移を見ると、特に増減の顕著な都道府県というのではなく、毎年同じレベルの数の報告がなされていた。

日本の輸血副作用報告の制度

輸血感染症を含めた輸血副作用の実態

を把握し、さらにその原因の追求を可能にするため、種々のルートで副作用の報告が為されている（図1）。

重篤な副作用

重大な輸血副作用については、医療機関から厚生労働省への直接報告が薬事法で義務付けられている。医療機関から日赤血液センターへの報告は任意である。しかしながらこれまでの慣習から、厚生労働省に報告されるような重大な副作用は血液センターへもほとんど報告されている。また厚生労働省も、医療機関から報告を受けた際、血液センターで把握しているかどうか必ず照会があるため、重大な副作用の情報は両方で共有される。

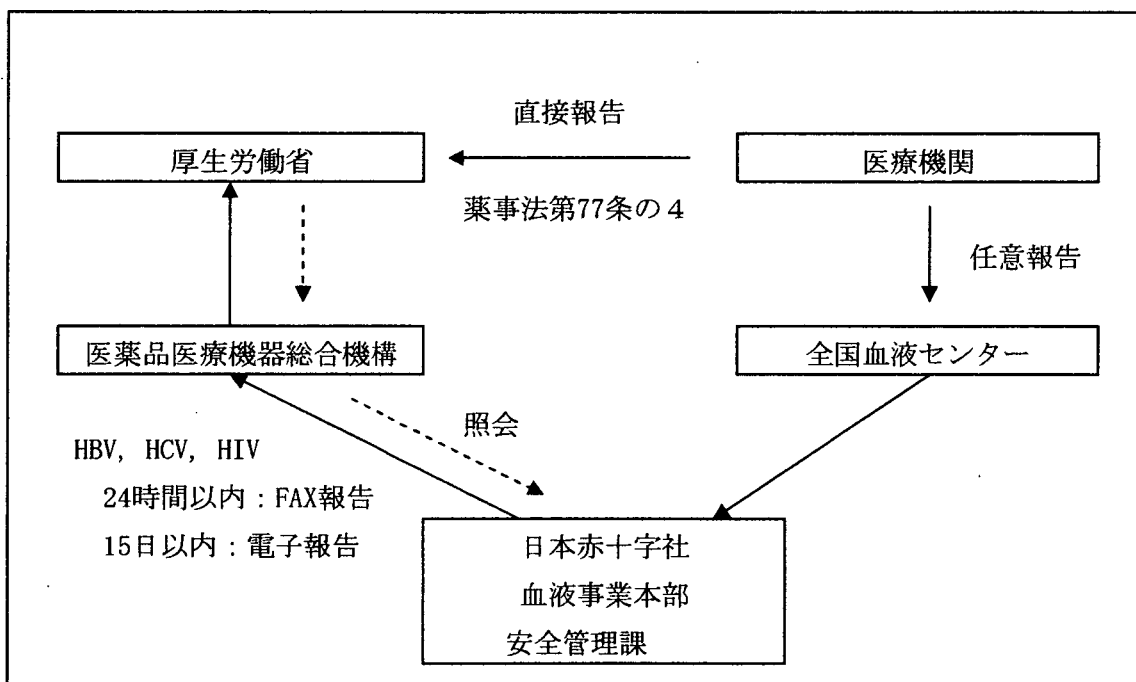


図1. 輸血副作用・輸血感染症の報告の流れ

*血液センターに報告された副作用・感染症症例は疑い症例も含め、企業報告として薬事法に基づきその重篤度に応じ所定の期限までに医薬品医療機器総合機構へ報告される。HBV、HCV、HIVのウイルス感染症については、日赤の情報入手から原則として24時間以内のFAX報告と15日以内の電子報告が義務付けられている。

血液センターへの報告の様式は定められており、感染症、溶血性副作用、GVHD 疑い、TRALIなどの場合、それぞれに必要な情報が漏れなく記載されるようになっている（分担報告書：資料2）。

なお、アレルギー性副作用では患者血中の抗ヒト血漿タンパク抗体の有無を調べているが、その有用性の検討の結果、抗IgA抗体、抗C4抗体、抗C9抗体、抗ハプトグロビン抗体、抗セルロプラスミン抗体、抗 α 2-マクログロブリン抗体の6つのみを実施することとした。2006年には1576件の検査を行った。また、細菌感染症に関する検討結果を総括報告資料7「診療科医師・看護師向け輸血副作用説明スライド」の作成のために提供した。

軽症副作用

これらの報告システムにおいては、厚生労働省への義務的報告は重症例に限られており、血液センターへの報告は主治医の判断に任されているため、軽微な副作用の集計がされないことが欠陥といえる。ここには、大部分の軽・中等度の発熱、アレルギー反応などが含まれる。したがって、副作用の全体像を把握するには不十分である。たとえば、保存前白血球除去の導入前後の副作用の増減などのデータを取る際には、ここから得られたデータは信頼性に乏しいといわざるを得ない。

EUの輸血副作用報告制度

EU(欧州委員会)が定めた輸血副作用緊急報告の書式の2005年版を添付した（分担報告書：資料3）。これは緊急の書式であり、副作用の状況が一目でわかるよ

うにきわめて簡明に整理されている。内容について気付いた点を下にあげる。

- 輸血を受けた患者の基礎疾患を知らないこと、重篤な副作用を扱うので、最も頻度が高い通常の発熱反応の区分がないこと、日本では極めてまれな輸血後紫斑病の項目があること、など。もともとこれらの様式は、欧州各国で現実に実行されている基準などの主権を侵害しないよう、最低の基準として定められたものであることに注意しなければならない。
- 医療機関別の年次報告の様式があることが注目される。日本では、このような資料は先駆的なくつかの医療機関内で作成されていることもあると思われるが、すべての医療機関に対してこれを義務付けていることは注目される。
- 欧州においても輸血血液のトレーサビリティの重要性が強調され、いわゆる輸血記録は最低30年間保存することが決められている。
- 輸血感染症すべてと重篤な輸血副作用は、直ちに所轄官庁に報告しなければならないことが定められている。
- またそれらの副作用を起こした血液製剤に対して医療機関が取った措置も報告することが定められている点が重要である。

欧米各国のヘモビジュランスの特徴

- UK (SHOT) 自発報告システム。発熱、アレルギーなどの軽微な副作用は収集しない。

TACO(transfusion-associated circulatory overload)をまだ集めていない。ドナーに起こった副作用も別系統で収集している。

現在あげられている問題点：

ある事例を報告すべきかどうかは報告者が決めること。どのカテゴリーに入れるかも報告者が決めること。評価側は、カテゴリーを変更できないこと、また報告に足らずとして却下することもできないこと。UK全体の評価と必ずしも一致しないこと。どの副作用を含めるかはまだ統一見解が出ていないこと。「重症」の定義が不明瞭なこと。

- アイルランド それぞれの病院がヘモビジランス係員を置いている。誤ったHb値に基づいた輸血もエラー(IBCCT)としてあげている。
- スロベニア 血液センターが情報を収集する。
- オランダ 義務的オンライン報告システムを採用し、きわめて参加医療機関が多い。TACOも収集する。
- ノルウェー 自発報告システムであるが参加率は高い。電子媒体による報告。HLA抗体産生、「輸血効果なし」も副作用としてあげられている。
- フランス 義務的報告制度。重症度ランクと輸血起因性ランクのナンバーをつけて報告している。1000製剤

に3つという高い発生率(報告率)。EUの勧告を入れて、ドナーの副作用も集めるようになった。

- カナダ 各医療機関は輸血安全係員を配置している。輸血が実際に行われる前に認められたエラーもカウントする。血漿分画製剤による副作用も報告する。
- デンマーク 自発無記名の報告制度。
- スペイン ドナーに関する副作用も集める。ヘモジデロージスも含む一方、ICBTを含まない。
- USA FDAは輸血死亡例を収集しているが、ヘモビジランスの中央組織というものがない。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 佐竹正博：「Haemovigilance and Lookback Study in Japan」International Plasma Fractionation Association meeting(平成19年5月 京都)
- 2) 佐竹正博：「輸血細菌感染症と白血球除去・初流血除去の効果」北海道輸血シンポジウム(平成19年7月 札幌)
- 3) 佐竹正博：「Bacterial Contamination in Platelet Concentrate in Japan and the Introduction of Diversion System」The fifth Red Cross & Red Crescent Symposium(平成19年11月 バンコク)

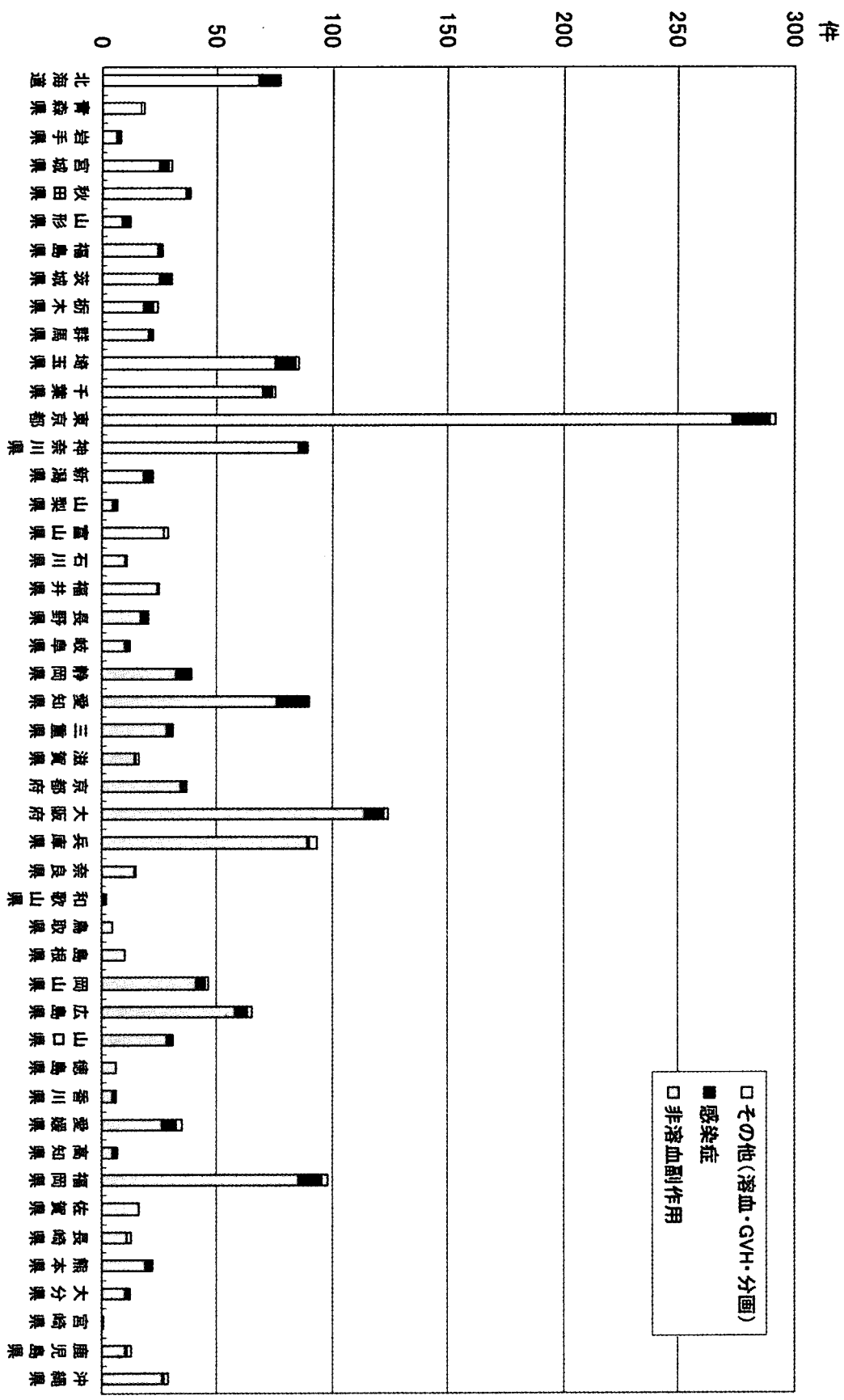


図 1. 都道府県別副作用・感染症報告数 (2007年)

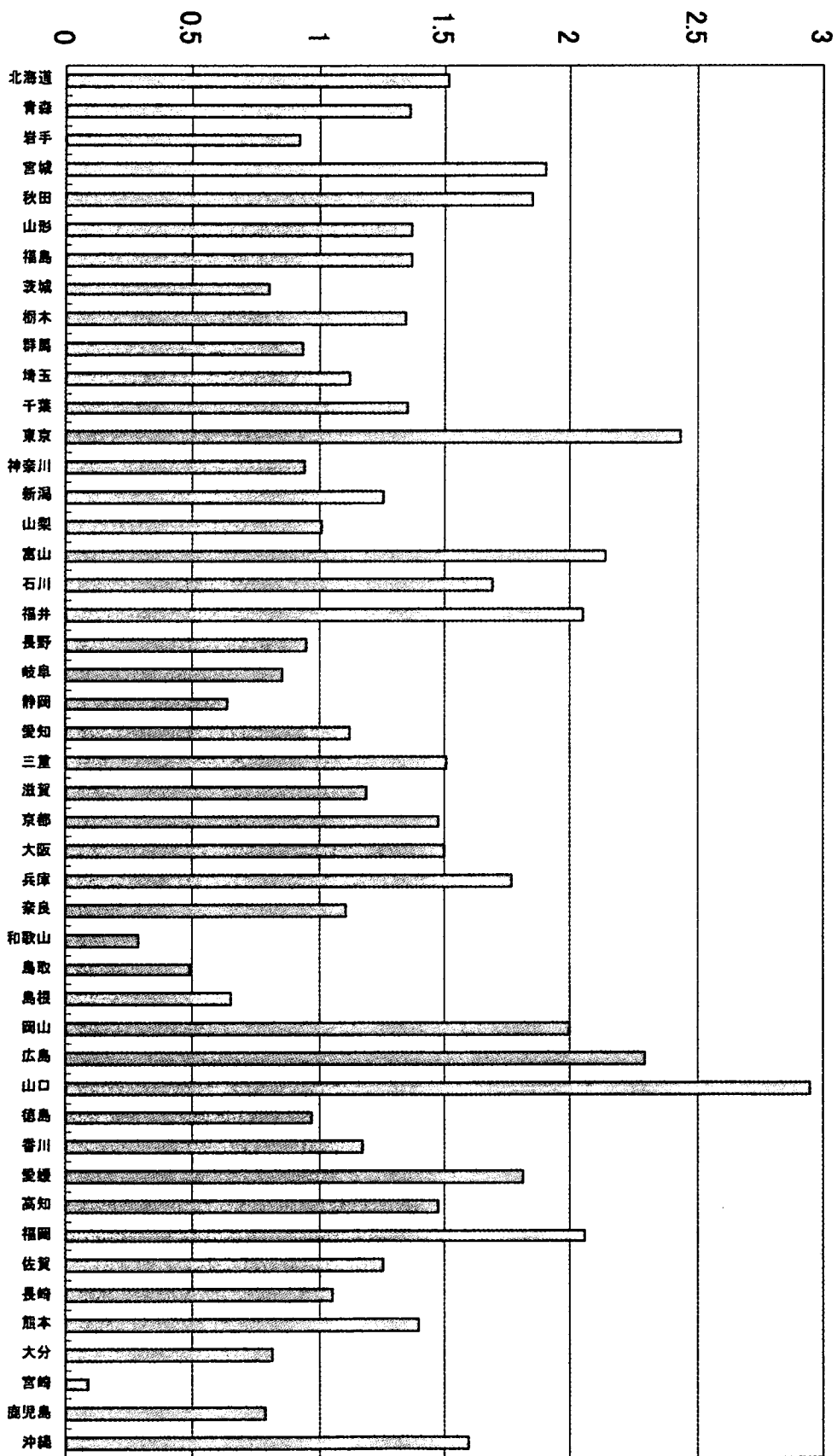


図2. 人口10万人あたりの副作用報告件数

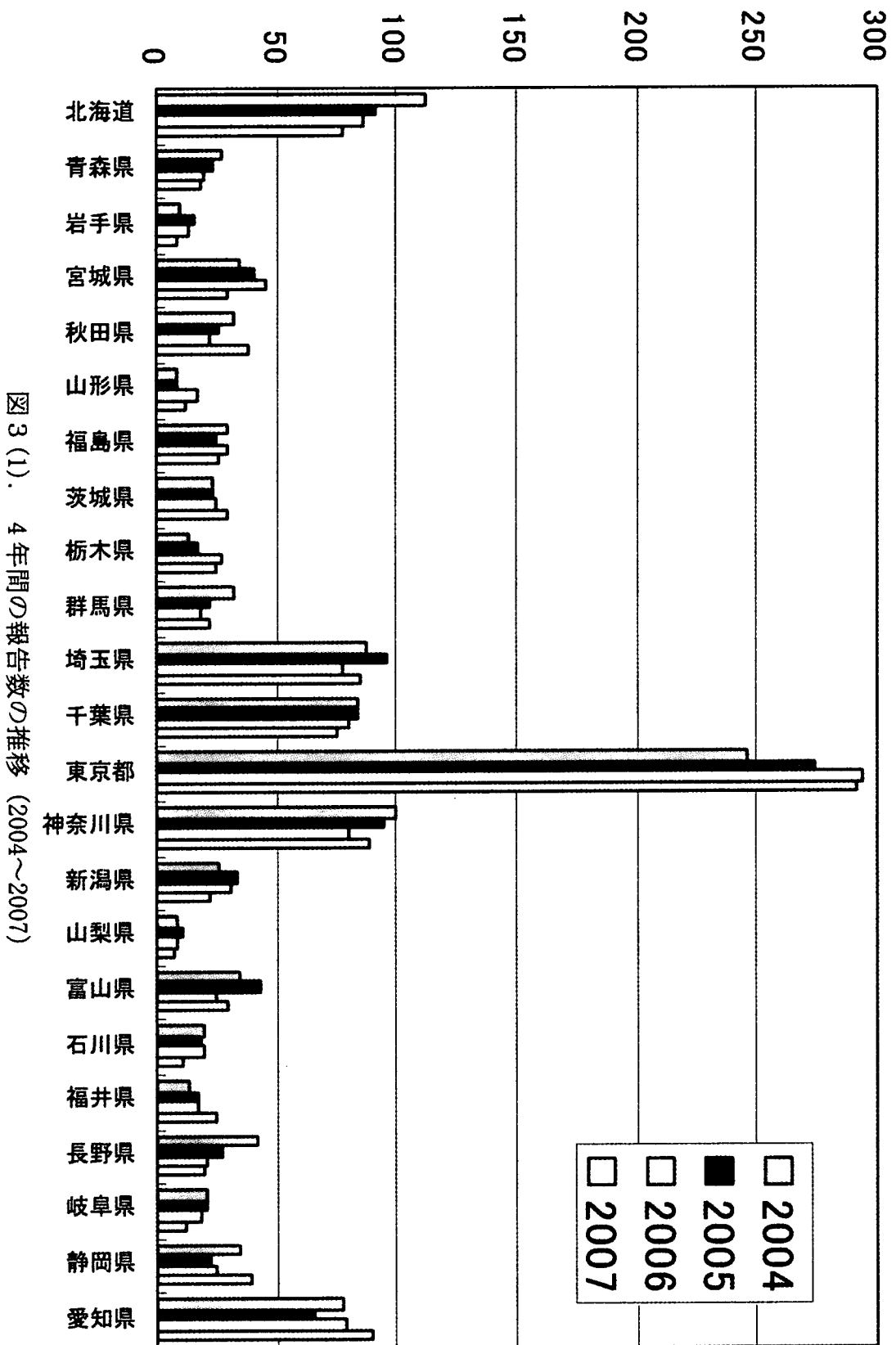


図3(1). 4年間の報告数の推移 (2004~2007)

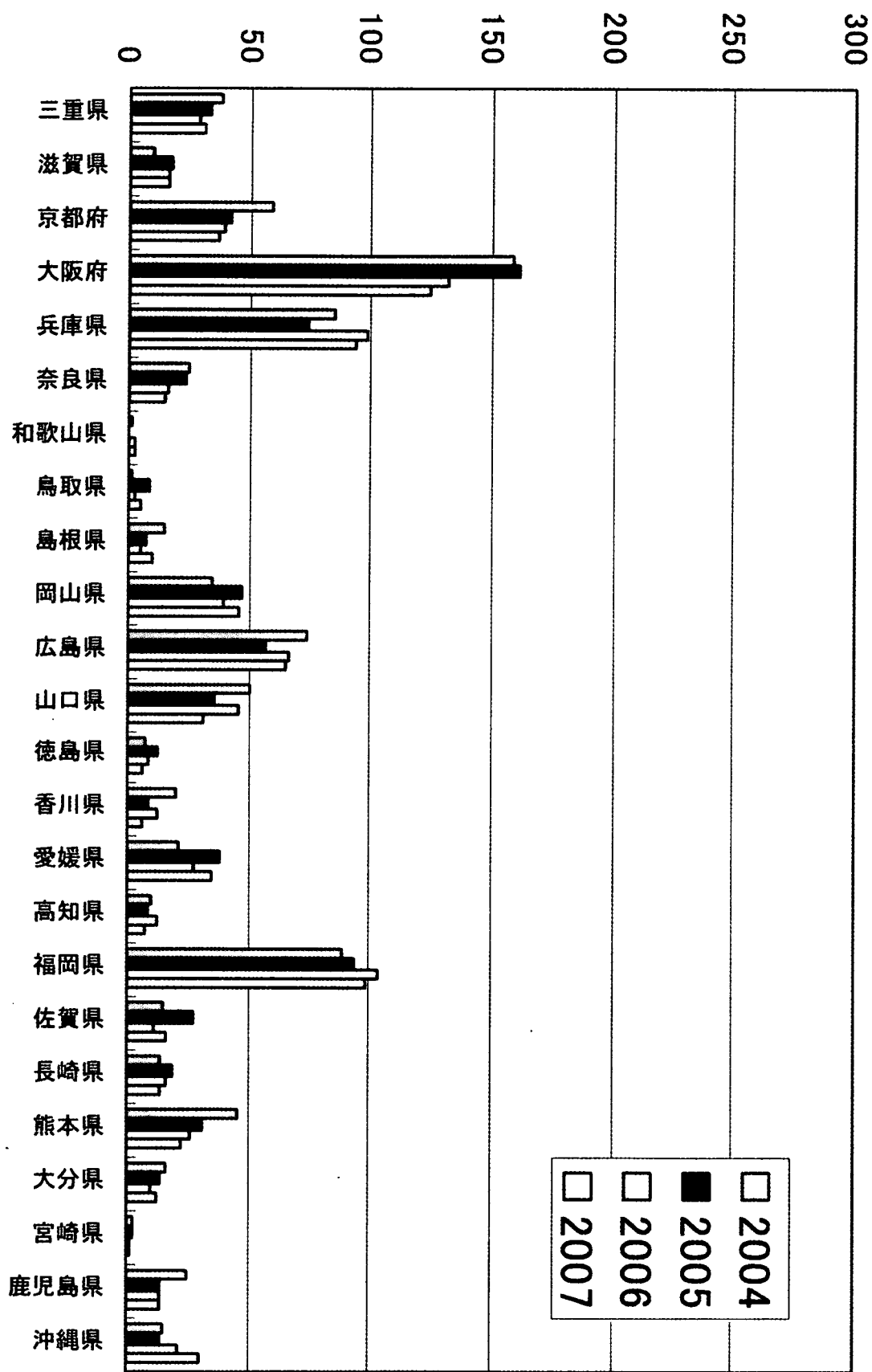


図3(2). 4年間の報告数の推移 (2004~2007)

副作用・感染症記録

No. _____

ご提供頂いた情報は日本赤十字社内でデータベース化し、副作用・感染症に係る安全対策に使用させていただきます。また、個人情報保護法別部分等（医療機関名、担当医師名、患者生年月日等）を除いて、薬事法等に基づき厚生労働省等へ報告いたします。

記入年月日：平成 年 月 日

施設名(科名)	()科	担当医師名	①
---------	------	-------	---

対象製品名	製造番号	採血(製造)年月日	単位数(量)	輸血(投与)年月日	照射
					センター 院内 なし

患者イニシャル	性別	男・女	生年月日・年齢	西暦・和暦 (M・T / S・H)	年 月 日生 歳
カルテ番号	身長	cm	体重	kg	職業
血液型	型Rho()	妊娠	無・有 (週目)	妊娠歴	回

原疾患名

現病歴

合併症 無・有(合併症名:) 輸血速度 mL/分

手術 無・有(年月日、手術名:) 出血 無・有(mL)

処置※内視鏡検査等 無・有(年月日、処置名:) 麻酔 無・有

輸血(投与)理由 医薬品副作用歴 医薬品名()

主な既往歴 無・有() (無・有) 副作用名()

家族病歴 無・有() アレルギー素因等 無・有()

輸血歴	製品名	実施年月日	投与量	回数	副作用歴(副作用の種類)
投与歴					無・有()
(今回以外)					無・有()
有・無・不明					無・有()

副作用・感染症 (症状、経過等の詳細は裏面にご記入下さい)

副作用・感染症名	発現時間	重篤度	副作用の転帰*	本剤との因果関係
	年 月 日 輸血(投与)開始から 日 時間 分	<input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> 非重篤	年 月 日 <input type="checkbox"/> 回 <input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 後 <input type="checkbox"/> 死 <input type="checkbox"/> 不	<input type="checkbox"/> 確実 <input type="checkbox"/> 可能性大 <input type="checkbox"/> 可能性有 <input type="checkbox"/> 可能性小 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
	年 月 日 輸血(投与)開始から 日 時間 分	<input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> 非重篤	年 月 日 <input type="checkbox"/> 回 <input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 後 <input type="checkbox"/> 死 <input type="checkbox"/> 不	<input type="checkbox"/> 確実 <input type="checkbox"/> 可能性大 <input type="checkbox"/> 可能性有 <input type="checkbox"/> 可能性小 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明
	年 月 日 輸血(投与)開始から 日 時間 分	<input type="checkbox"/> 重篤 <input type="checkbox"/> 非重篤	年 月 日 <input type="checkbox"/> 回 <input type="checkbox"/> 軽 <input type="checkbox"/> 未 <input type="checkbox"/> 後 <input type="checkbox"/> 死 <input type="checkbox"/> 不	<input type="checkbox"/> 確実 <input type="checkbox"/> 可能性大 <input type="checkbox"/> 可能性有 <input type="checkbox"/> 可能性小 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 不明

副作用・感染症の総合重篤度判断

重篤 → 死に至るもの 生命を脅かすもの
入院または入院期間の延長が必要であるもの
永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
先天異常を来すもの
その他の医学的に重要な状態

非重篤

担当医の見解 (副作用・感染症と本剤との因果関係、また、原疾患・合併症との関連性についてのご意見をお書き下さい)

*回:回復、軽:軽快、未:未回復、後:後遺症有(日常生活に支障をきたす程度の機能不全)、死:副作用による死亡、不:不明

患者が「死亡」した場合
 死亡日: 年 月 日
 死因:
 剖検: 有・無
 死亡と本剤との関連性: 有・無

転帰が「後遺症有り」の場合
 後遺症名:

患者仁シナル())

ウイルス感染調査票 (No. 1)

様式-VCM06(1)

No. PDI-3-

記入者:

採血日 検査項目	正常値 (単位)	輸血前				輸血後			
		年	月	日	週後	年	月	日	週後
AST/GOT	()								
ALT/GPT	()								
	()								
	()								
	()								
	()								
	()								
	()								
	()								

検査項目	検査法(基準値)								
HBs抗原									
HBs抗体									
HBe抗原									
HBe抗体									
HBc抗体									
HBc抗体 (IgM)									
HBV DNA									
HCV抗体									
HCV RNA									
HGV RNA									
HIV抗体									
HIV RNA									
HTLV-1抗体									
HA抗体									
CMV抗体									
EBV抗体									

溶血性副作用調査票

No. _____

患者イニシャル: _____

●事前検査について

項目	方法	検体採血日	結果	備考
交差適合試験	主試験	/	適・不適・NT	
	副試験	/	適・不適・NT	
不規則性抗体スクリーニング		/	陰性・陽性・NT ()	

●副作用発生後の検査について

項目	方法	患者検体		輸血血液	備考
		輸血前 / 採血	輸血後 / 採血		
交差適合試験確認	主試験	適・不適・NT	適・不適・NT		
	副試験	適・不適・NT	適・不適・NT		
ABO・Rh型確認		確認・不一致・NT	確認・不一致・NT	確認・不一致・NT	
不規則性抗体スクリーニング		陰性・陽性・NT ()	陰性・陽性・NT ()	陰性・陽性・NT ()	
直接抗グロブリン試験		陰性・陽性・NT	陰性・陽性・NT		
解離試験		陰性・陽性・NT	陰性・陽性・NT		
患者が不規則抗体陽性の場合、輸血血液の対応抗原				陰性・陽性・NT ()	

●血液の保管等について

- 保管場所 血液専用冷蔵庫 温度管理(記録計等): 有・無
 家庭用冷蔵庫 温度管理(記録計等): 有・無
- 血液の動き 保管庫(輸血部等)から払い出し後すぐに輸血
 病棟に一次保管 a. 家庭用冷蔵庫 b. 室温 c. その他() _____ 時間

●輸血前の取り扱いについて

- 加温 無 有 a. 恒温槽(°C 分) b. 洗面器等()
- 血液の小分け 無 有 a. 注射筒 b. 子パック c. その他()

●輸血の状況について

- 加温器 無 有 機種() 型番: () 設定温度 _____ °C
- 白除フィルター 無 有 種類()
- 輸注装置 無 有 機種()
- 加圧・陰圧 無 有 ()
- 体外循環 無 有 ()
- 輸血針 _____ G 輸血速度 _____ mL/分

●他剤との混注

- 無 有 薬剤名()
- a. 血液パック内に混合 b. ルート中で同時投与 c. その他()

No. _____

●患者バイタルサイン等

日時 項目	輸血前		開始時	輸血後				
	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :
体温								
血圧	/	/	/	/	/	/	/	/
脈拍								
症状等								

●臨床検査値 *下表へ記入するか、あるいは検査データの写しのご提供をお願いいたします

1. 血液検査

項目	採血日時 単位	輸血前		輸血後					正常値
		/ :	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :	
赤血球数									M 440-560 万/ μ L F 380-520 万/ μ L
ヘモグロビン値									M 13-17g/dL F 12-15g/dL
ヘマトクリット値									M 42-45% F 38-42%
網状赤血球数									2-18% 2.5-8.5 万/ μ L
総ビリルビン									0.2-1.0mg/dL
直接ビリルビン									0-0.3mg/dL
間接ビリルビン									0.1-0.8mg/dL
AST/GOT									0-35U/L
ALT/GPT									0-35U/L
ALP									60-220IU/L
LDH									100-400WU 200-360IU/L
LDHアイソザイム									1 21-32% 2 34-42% 3 22-28% 4 1-8% 5 1-5%
BUN									7-18mg/dL
クレアチニン									M 0.7-1.2mg/dL F 0.5-0.9mg/dL
ハプトグロビン									(55-280mg/dL) 型により異なる
遊離ヘモグロビン									

2. 尿検査

項目	採取日時	輸血前		輸血後					正常値
		/ :	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :	
尿潜血									陰性(-)
尿ウレリノーゲン									弱陽性(±)
尿ビリルビン									陰性(-)
ヘモグロビン尿									

呼吸困難調査票

様式-VCM10

患者名: _____

No. _____

(開始) (終了)

●輸血日時 / : ~ / :

●副作用発生日時 / :

●バイタルサイン

項目	輸血前				
	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :
体温					
血圧	/	/	/	/	/
脈拍					

●血液ガス検査

項目	輸血前				
	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :
pH					
PaO ₂					
PaCO ₂					
SpO ₂					
測定時の O ₂ 投与等処置	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> カヌラ(L/min) <input type="checkbox"/> マスク(L/min) <input type="checkbox"/> FiO ₂ % <input type="checkbox"/> 人工呼吸(FiO ₂ %)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> カヌラ(L/min) <input type="checkbox"/> マスク(L/min) <input type="checkbox"/> FiO ₂ % <input type="checkbox"/> 人工呼吸(FiO ₂ %)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> カヌラ(L/min) <input type="checkbox"/> マスク(L/min) <input type="checkbox"/> FiO ₂ % <input type="checkbox"/> 人工呼吸(FiO ₂ %)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> カヌラ(L/min) <input type="checkbox"/> マスク(L/min) <input type="checkbox"/> FiO ₂ % <input type="checkbox"/> 人工呼吸(FiO ₂ %)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> カヌラ(L/min) <input type="checkbox"/> マスク(L/min) <input type="checkbox"/> FiO ₂ % <input type="checkbox"/> 人工呼吸(FiO ₂ %)

●胸部聴診 実施 (日時 / :) 実施せず

所見: 湿性ラ音、wheeze等、異常なし

コメント:

●胸部X線検査 実施 (日時 / :) 実施せず

所見(輸血前後の変化): 肺水腫→なし、有り(部位:)
心拡大→なし、有り(CTR %→ %)

コメント:

●心エコー、胸部CT等:

●CVP等

項目	/ :	/ :	/ :
CVP(中心静脈圧)			
PAWP(肺動脈楔入圧)			

●血球検査

項目	輸血前				
	/ :	/ :	/ :	/ :	/ :
PLT					
WBC					
Lymph					
N-Sta					
N-Seg					
Eos					
Bas					
Mon					

●併用薬剤

1) G-CSF製剤 有(薬剤名:) 投与量: 使用期間:) 無
(ノイアップ、ケラン、ノイロジン等)

2) ATG/ALG製剤 有(薬剤名:) 投与量: 使用期間:) 無
(リンフォグロブリン、アルブリン等)

●細菌・ウイルス感染の有無

有 (/ ~ 感染症名:) 無

記入日 年 月 日 記入者 科

(05.4) 分担報告(3)資料 2-7-

GVHD初期調査票

患者(氏名) ()

項目	輸血前(当日を含む)				輸血後(当日を含む)					
	月	日	月	日	月	日	月	日		
体温	°C	有・無 全身・部分的	°C	有・無 全身・部分的	°C	有・無 全身・部分的	°C	有・無 全身・部分的	°C	有・無 全身・部分的
紅斑 部位	°C	有・無 全身・部分的	°C	有・無 全身・部分的	°C	有・無 全身・部分的	°C	有・無 全身・部分的	°C	有・無 全身・部分的
総白血球数($\times 10^2/\text{mm}^3$)										
顆粒球										
リンパ球										
血小板数($\times 10^4/\text{mm}^3$)										
AST/GOT										
ALT/GPT										
下痢・下血	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
その他の臨床症状										

輸血後GVHD調査表
Graft Versus Host Disease

病院名 _____ 科名 _____

先生のお名前 _____

連絡先住所 _____ 電話番号 _____

経過表 ㊦

年月日	病日	検査所見
		血算
		WBC($\times 10^3/\text{mm}^3$)
		RBC($\times 10^6/\text{mm}^3$)
		Hb ($\times \text{g/dl}$)
		Plt($\times 10^3/\text{mm}^3$)
		Reticulo(%)
		白血球分画
		Seg
		Stab
		Eos
		Baso
		Mono
		Lymph
		atypical Lymph
		炎症反応
		血沈
		CRP
		凝固系検査
		PT(%)
		PTT
		フィブリノーゲン
		FDP
		血液生化学
		TP
		Alb
		BUN
		Creat
		GOT
		GPT
		γ -GTP
		ALP
		LDH
		T. Bil
		D. Bil
		Na
		K
		Cl
		CPK
		培養
		その他の検査所見